

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Obstetricia y Ginecología**



**TESIS DOCTORAL**

# **Contribución ultraestructural al estudio del adenocarcinoma de endometrio**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Gabriel González Navarro**

**Madrid, 2015**

TP  
1983  
101

Gabriel González Navarro



x-52-10845-2

CONTRIBUCION ULTRAESTRUCTURAL AL ESTUDIO DEL ADENOCARCINOMA  
DE ENDOMETRIO

Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid  
1983



BIBLIOTECA

**Colección Tesis Doctorales. Nº**

**101/83**

© Gabriel González Navarro  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1983  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-11.977-1983

GABRIEL GONZALEZ NAVARRO

CONTRIBUCION ULTRAESTRUCTURAL AL ESTUDIO DEL ADENOCARCINOMA DE  
ENDOMETRIO.

DIRECTOR TESIS:

PROFESOR DR. D. JOSE BOTELLA LLUSIA

DEPARTAMENTO:

FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

AÑO 1.982



I N D I C E



AGRADECIMIENTO.

INTRODUCCION.

REVISION LITERATURA.

MATERIAL Y METODOS.

ICONOGRAFIA.

RESULTADOS.

CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFIA.





**AGRADECIMIENTOS:**

## II

Quiero en primer lugar manifestar mi profundo agradecimiento a mi maestro, el Profesor Botella Llusía, no solo por la dirección y consejo en esta Tesis Doctoral, sino porque desde que como alumno interno tuve la suerte de trabajar a su lado en el Hospital Clínico de San Carlos, ha sido constante ejemplo a lo largo de mi vida profesional.

A su lado hemos aprendido sus colaboradores a mantener alerta el espíritu de curiosidad, y la inquietud del perfeccionamiento continuado, imprescindible para el desarrollo del quehacer médico.

Debo también dejar testimonio escrito de mi agradecimiento al Profesor Sánchez Garrido lo que podría parecer obvio, pues me une a él además del respeto científico y profesional una entrañable amistad de muchos años. Tal vez esa amistad con la que me honra ha servido de acicate en la ejecución de este trabajo, además de la inestimable ayuda en encauzar debidamente la misma.

Por último agradecer al Profesor Aguilar Olivan, mi amigo, a la Dra. Herrera, del Centro Nacional de Virología y Ecología Sanitaria de Majadahonda, y los Dres. Sánchez del Cura, Dra. Dapena y Dra. Morante la ayuda material prestada, así como a los Servicios de Iconografía que han prestado su colaboración en este trabajo.

I

INTRODUCCION  
=====

En el año 1.968 se organiza en la Clínica Universitaria del Prof. Botella una Unidad Experimental, que bajo la dirección del Prof. Sánchez Garrido trabaja coordinando investigación clíni y experimental sobre la oncogénesis del aparato genital femenino.

Durante todo el período de mi residencia en esta Clínica Universitaria estuvimos vinculados a dicha Unidad Experimental ocupándonos dentro de la línea general de trabajo, de los estu- -  
dios que se realizaban sobre el adenocarcinoma de endometrio, te- -  
ma sobre el que presentamos nuestra tesina en el año 1.977.

La continuación de aquel trabajo inicial, con nueva ca- -  
suística y aportación de nuevos datos es lo que constituye el pre -  
sente trabajo con el que optamos al grado de doctor.

El adenocarcinoma de endometrio ha sido clásicamente -  
considerado, junto con el carcinoma de mama, como un tumor estró- -  
geno dependiente, relación establecida por clínicos y patólogos a  
lo largo de muchos años y numerosísimas observaciones.

La asociación de hipertecosis fué señalada hace muchos  
años por TAYLOR y NOVAK, entre otros. SHERMAN señaló la asocia- -  
ción de hiperplasia de células hiliares del ovario y adenocarcino  
ma de endometrio, observando DOCKERTY presencia de cáncer endome-  
trial en el 27 % de los tumores ováricos funcionantes.

TOKER y entre nosotros TARANCON y NOGALES habían señala

do como fuente productora de estrógenos la hipertecosis observada en los ovarios del carcinoma endometrial, estrógenos que a su vez serían responsables, a través de un aumento de los receptores estrogénicos GURPIDE y Cols., de la cancerización del endometrio. - Trabajos más recientes de SIITERI y MC DONALD y de BOTELLA, SANCHEZ GARRIDO y ORIOL han demostrado por cateterismo directo de la vena ovárica la producción postclimática de andrógenos en estos ovarios (Testosterona y androstendiona), que se transforman periféricamente en estrógenos.

De lo brevemente expuesto más arriba se puede deducir - que en la Clínica Universitaria donde se realiza nuestro estudio, se dan las circunstancias de posibilidades, conocimiento y comprensión del problema, que nos facilitan una base firme sobre la que poder desarrollar nuestra línea de investigación, que se apoya en los siguientes apartados:

- Experiencia y material abundante.

- Una sección de Anatomía Patológica Ginecológica con gran experiencia y muy especialmente en el campo de la patología del endometrio.

- Numerosa casuística de adenocarcinoma de endometrio e importantes estudios realizados en este campo (histología, histológica, evolución clínica, etc.).

- Trabajos experimentales sobre animales, que permiten un mejor conocimiento sobre la respuesta hormonal del endometrio.

Desde esta base nos proponemos profundizar sobre el tema en los siguientes aspectos:

1.- Estudio ultraestructural del tumor por Microscopía Electrónica de Transmisión.

2.- Estudio por Microscopía Electrónica de Barrido que nos permitirá la observación y el análisis de las superficies celulares y sus modificaciones, aspecto que consideramos del mayor interés y que queda muy limitado en la Microscopía Electrónica de Transmisión.

3.- Observación de células cultivadas, obtenidas a partir del cultivo de uno de los casos de adenocarcinomas. Estas técnicas que se iniciaron con los trabajos de CARREL, BURROWS y VOLPINO en 1910, han supuesto en los últimos años un avance considerable en las técnicas de la investigación, al permitir una serie de manipulaciones imposibles de realizar en la masa tumoral original. Evidentemente, la observación de la dinámica celular es uno de los aspectos más importantes de esta técnica, si bien es cierto que el extrapolar resultados en relación con la biología celular en su tejido original, supone un considerable margen de error puesto que las células cultivadas no se encuentran sujetas a los mecanismos de control e inmunidad que se dan en el tejido.

REVISION DE LA LITERATURA



Como decíamos en la introducción, los estudios por microscopía óptica del endometrio normal habían alcanzado una intensidad y profundidad considerables. Las técnicas de microscopía electrónica han confirmado la mayor parte de los datos obtenidos por microscopía de luz; tal es el caso de las estructuras ciliares señaladas en el estudio óptico realizado por FLEMING, TWEEDDALE y RODRICK en 1968 (1). Sobre este punto que nos parece de gran interés en relación con nuestro trabajo, volvemos más adelante.

Los estudios ultraestructurales del endometrio normal son básicos para interpretar correctamente los datos obtenidos en el estudio del adenocarcinoma de endometrio, alcanzando en este momento un considerable volumen. Nos interesa señalar como más importantes los de CAVAZOS y colaboradores (2) que exponen de forma meramente descriptiva sus estudios ultraestructurales, siendo publicados en 1967.

Son de destacar los estudios de microscopía electrónica de transmisión realizados por WYNN y WOOLEY (3) en 1968 en la fase postovulatoria del endometrio normal. De mayor interés nos parece el realizado en 1973 por SCHULLER (4) sobre un amplísimo material que comprende cuarente úteros estudiados en diferentes fases del ciclo.

Los trabajos de COLVILLE (5); de KOHORN (6) y los de HEZL (7) entre otros muchos, aportan datos al conocimiento de las estructuras del endometrio y a su comportamiento bajo la acción -

de las hormonas.

También han sido importantes y numerosos los trabajos - en el campo experimental. Nos interesan señalar los realizados en nuestro grupo por VILLA, HERRERA, SANCHEZ ALONSO, AGUILAR y SANCHEZ GARRIDO (9) sobre los aspectos ultraestructurales del ciclo menstrual artificial en monas castradas.

En contraste con la abundancia bibliográfica sobre endometrio normal en sus diferentes aspectos, contrasta la existente sobre la ultraestructura del carcinoma de endometrio.

En 1963, SIRTORI y MORANO (12) en su trabajo sobre el - cáncer de útero, estudian 27 casos de adenocarcinoma de endometrio por microscopía electrónica de transmisión. Describen la presencia de microvellosidades, las características de la secreción la presencia de nucleolos densos, etc. No señalan la presencia de desmosomas y, a nuestro juicio, lo descrito adolece de ser poco - preciso.

Mayor interés ofrece el estudio realizado en el mismo - año por NILSSON, KOTTMEIR y TILLINGER (10) que analiza las diferentes ultraestructuras entre las células normales y las cancerosas, en el endometrio humano. En este mismo sentido, TRASHER y RICHART (11) realizan un estudio ultraestructural comparativo, entre catorce adenocarcinomas de endometrio y catorce endometrios - normales encontrando en común los siguientes:

- Microvilli en la luz glandular.
- Secreción en la luz glandular.
- Desmosomas.
- Cilios.
- Nucleolos muy densos en forma de cestillo.

Los cánceres bien diferenciados estaban mínimamente desviados en sentido ultraestructural de sus células de origen. Es de particular interés la observación de una lámina basal de presencia constante en todos los casos de adenocarcinoma.

SILVERVERG y GIORGI en 1973 (13) estudian doce casos de carcinoma de endometrio en células claras, señalando la que la descripción ultraestructural recuerda al endometrio, inclinándose por tanto a favor del origen mulleriano de estos tumores, rechazando por tanto la hipótesis de su origen mesodermal o mesonéfrico.

En 1973 publican RORAT, FERENCZY y RICHART (14) un estudio de un caso de adenocarcinoma de células claras, llegando a la misma conclusión que SILVERVERG y colaboradores.

ROTH en 1974 (15) estudian dos adenocarcinomas de células claras, uno desarrollado en el cervix uterino y el otro que comprendía endometrio y endocervix y se consideró como de posible origen endometrial. La microscopía electrónica en ambos casos, en contró que algunas células de tumores contenían abundantes gránulos.

los de glucógeno. Este autor se inclina también, en el citado trá  
bajo, por el origen mulleriano del citado carcinoma.

En 1973 AIKAWA y ALAN (16) estudian tres casos de adeno  
carcinoma de endometrio con componente escamosa. Las células del  
componente escamoso son de gran tamaño, con gránulos semejantes a  
los queratohialinos y filamentos abundantes, que se agrupan para  
formar tonofibrillas.

Una aportación importante al conocimiento de este tipo  
de tumor es la debida a KURAMOTO, TAMURA y NOTAKE (17) publicada  
en 1972, y que describe la obtención de una línea celular regis-  
trada como H E C-1, a partir de un carcinoma de endometrio en cul  
tivo continuo desde mayo de 1968. Las células componentes de esta  
línea son anaplásicas con anisonucleosis, pleomorfismo nucleolar  
y tendencia al apilamiento. El cariotipo señaló la presencia de -  
un cromosoma marcador.

La inoculación al hamster y al embrión de pollo de célu  
las de esta línea, se traducían en la transformación de adenocar-  
cinomas papilíferos.

En 1970, Hormia y Saloheimo (26), sobre la base de cua-  
tro casos diagnosticados de adenocarcinoma de células claras en -  
tracto genital femenino, en el Hospital Central de North Cornelia  
entre 1953 y 1968, realizan una revisión de la literatura, seña-  
lando la incidencia de adenocarcinoma de células claras en las di

ferentes partes del aparato genital, la distribución por edades, la clínica, la histológica y las teorías emitidas sobre su histogénesis.

Trabajos de interés en esta misma línea son los de NOVAK, WOODRAFF y RANDALL (27), los de TEILUM (28) y SCULLY y BARLOW (29).

En 1972, MOE (30) trata trece mujeres con adenocarcinoma de endometrio con dosis estandarizadas de caproato de hidroxiprogesterona durante tres semanas. Se realizaron estudios histológicos e histoquímicos antes y después del tratamiento. La mayor parte de los carcinomas bien diferenciados mostraban cambios secretorios y fenómenos de acantosis después del tratamiento, mientras que los cambios eran mucho menores en los tumores con bajo grado de diferenciación.

Las modificaciones enzimáticas eran de una gran variabilidad. Durante el tratamiento disminuyó la fosfatasa alcalina, permaneciendo sin variación la fosfatasa ácida y la adenosintrifosfatasa. Los niveles de LH descendieron durante el tratamiento.

En el Quinto Congreso Mundial de Ginecología (1967) BONTE y Cols. (31) presentan su experiencia en el tratamiento del cáncer endometrial con medroxiprogesterona en el mismo Congreso Martínez-Gavíer y Cols. (32) exponen los resultados de combinar el tratamiento con progestagenos y el quirúrgico.

Las valoraciones histopatológicas con caproato de 17  $\alpha$ -fa-Hidroxiprogesterona habían sido realizadas con anterioridad - por VARGA y HENRIKSEL (33) (34).

En 1974, COLLINS y JEVRES (35) estudian el metabolismo de la progesterona por el adenocarcinoma de endometrio, mediante incubación con  $C^{14}$  de homogenizados de adenocarcinoma de endometrio, encontrándose que el tejido maligno metaboliza un más alto porcentaje de progesterona (19 %) frente al endometrio normal - (14 %). Pueden interpretarse los datos obtenidos como sugerentes de una actividad 5 -reductora dominante en las células glandulares de una actividad 20  $\alpha$ -OH dehidrogenasa predominante en las células del estroma.

LUCAS y YEN (36), en 1979 estudia un grupo de dieciseis mujeres con adenocarcinoma de endometrio comparativamente con - otro grupo control de dieciseis mujeres sanas. Realizan medidas - en tres días consecutivos de: GH, insulina, prolactina, FSH, LH,  $E_1$  y  $E_2$  , no encontrando diferencias significativas entre ambos - grupos si no se asociaba la obesidad como factor coadyuvante. En esta misma línea hay que destacar los trabajos de BENJAMIN y Cols (37) (38) (39). MAC DONALD y Cols. (40) (41) y SPELLOCY y Cols. - (42).

En 1980, JELOUSEK y Cols. (43) estudian un grupo de 431 pacientes de cáncer endometrial comparativamente con un grupo con - trol de similares circunstancias constituidos por 431 mujeres, -

analizando el riesgo de la terapia estrogénica.

De los numerosos trabajos realizados con anterioridad - en este mismo sentido, hay que destacar los de DUNN y BRADBURY - (44), GRAY y Cols. (45); ANTUNES y Cols. (46); SMUYTH, PRENTICE y THOMPSON (47); MC DONALD y Cols. (48) y ZIEL y Cols. (49).

En 1981, FOUNTAIN y MALKASIAN (52) de la Clínica Mayo, revisan el tratamiento complementario con oro coloidal radioactivo intraperitoneal en los adenocarcinomas de endometrio extendidos a la cavidad abdominal, encontrando resultados favorables en los estadios III y IV.

En 1981, TAYLOR, COOPER, KURMAN, GOEBELSMANN y MARKLAND (50) señalan que la utilización de la técnica inmunohistoquímica de la inmunoperoxidasa supone un avance considerable en el diagnóstico de estrógeno-receptores en los tumores de mama y en el carcinoma de endometrio, el trabajo de estos autores señala su eficacia, que junto con su poco coste y rapidez de técnica le confiere considerable utilidad. En 1978 GURPIDE y LIPMAN habían estudiado los estrógenos-receptores en ambos tipos de carcinoma de mama y endometrio.

En 1981, GUSBERG y MILANO (53) realizan una revisión de los distintos métodos para el diagnóstico del cáncer endometrial y sus precursores, indicándose por curetaje por aspiración, ventajas que ya habían sido reseñadas por ANDERSON y Cols. (54);

ISAACS y Cols. (55); GARS JENSEN (56) y LUTZ y Cols. (57).

La problemática actual del cáncer endometrial ha sido estudiada por BARBER en este año (58), esta revisión refleja los factores que se aducen como responsables en el génesis ó coadyuvantes en su caso del cáncer de cervix uterino y del cáncer endometrial.

El adenocarcinoma de endometrio aparece como un cáncer de suburbio, en mujeres con obesidad, diabetes, infertilidad, irregularidades menstruales, ciclos anovuladores, hiperplasia adenomatosa y/o con la administración prolongada de estrógenos.

En 1980 la American Cancer Society, estimó que se darían en el año 1980, 38.000 nuevos casos de cáncer endometrial, lo que le convertía en el cáncer más frecuente del aparato genital femenino.



11

M A T E R I A L Y M E T O D O S  
=====

Hemos estudiado doce adenocarcinomas de endometrio, más el cultivo celular de uno de ellos y un adenoma de endometrio con microscopía electrónica de transmisión. Otros cinco casos de adenocarcinoma de endometrio mediante microscopía electrónica de barrido.

Todos ellos intervenidos en el Departamento de Ginecología de la Universidad Complutense que dirige el Profesor BOTELLA LLUSIA.

#### MICROSCOPIA ELECTRONICA DE TRANSMISION

La técnica de preparación ha sido la siguiente:

Las piezas, inmediatamente después de haber sido extirpadas, se han sumergido en una solución al 2 % de glutaraldehído en tampón de 0,1 molar de cacodilato sódico, de pH 7,2 a 4°C. Una vez introducidas en esta solución y ya dentro de ella, se ha procedido a trocearlas en pequeños bloques de un volumen no superior a un milímetro cúbico, manteniéndose en esta solución fijadora durante una hora. Finalizada esta prefijación se ha reemplazado el glutaraldehído por un tampón de cacodilato sódico con sacarosa, -sándose a continuación a una posfijación con óxido de osmio al 1 % en tampón de acetato de veronal de pH 7,2 a 7,5 a 4°C durante una hora. A continuación se ha verificado la deshidratación gradual con alcohol etílico, primero al 50 %, después se sumergieron en acetato de uranilo al 1 % (en alcohol etílico al 70 %) durante

una hora más y se finalizó la deshidratación por pases en alcohol etílico, primero al 50 %, después se sumergieron en acetato de uranilo al 1 % (en alcohol etílico al 70 %) durante una hora más y se finalizó la deshidratación por pases en alcohol etílico de 90°, finalmente, en alcohol absoluto. Se pasa, una vez totalmente deshidratada la pieza, por óxido de propileno y se procede a la inclusión en epon. Los bloques de inclusión se cortan con el ultramicrotomo Reichert OM-U2 con cuchilla de vidrio. Los cortes así obtenidos han sido contrastados con acetato de uranilo y citrato de plomo. Las preparaciones han sido estudiadas en un microscopio electrónico Philips EM-200, empleando dos condensadores en el sistema de iluminación y un potencial de aceleración de 80 kilovoltios.

#### CULTIVOS CELULARES.

Se ha intentado el cultivo "in vitro" de las células de adenocarcinomas de endometrio, previa fracción y tripsinación de la masa tumoral o a partir de explantos, tratando también de establecer líneas celulares a partir de estos cultivos.

Los tumores han sido fragmentados y tripsinados y las células obtenidas han sido lavadas en medio de Hanks BSS y suspendidas en medio de crecimiento a una concentración aproximada de 500.000 células por ml.

El medio empleado ha sido el MEM (Eagle's Minimal-Essen

tial Medium) al que se ha añadido antibióticos a una concentración del 1 % y suero de ternera al 10%, así como bicarbonato al 4,4%.

Cuando los cultivos se han obtenido a partir de explantos, estos se han adherido a un cubreobjetos, sumergido en un tubo de Leighton, añadiéndose plasma de pollo y empleándose los mismos métodos de crecimiento que en el caso anterior.

Se fijó "in vitro" a las capas monocelulares mediante aldehído de glutárico al 2% en tampón de cacodilato sódico a 4°C.

A continuación se efectúa un lavado empleándose tampón de cacodilato sódico con sacarosa, pasándose a continuación a una posfijación de tetraóxido de osmio al 1% en tampón de acetato de veronal (pH7, 2-7,3) y también a 4°C de temperatura. Después de llevar a cabo una deshidratación gradual con alcohol etílico. Cuando el cultivo se ha efectuado sobre frascos de vidrio, en este tiempo se procede a despegar las células de la pared del frasco con una espátula de goma. Se realiza ahora una centrifugación a poca velocidad para depositar las células, formando un sedimento y se hacen dos pases por óxido de propileno y una inclusión final en epon-812. Cuando las células han crecido sobre el cubreobjetos en el interior de los tubos Leighton no se procede a despegarlas durante la deshidratación, sino que la inclusión se efectúa colocando directamente sobre el cubreobjetos la cápsula de gelatina que contiene el medio de inclusión epon-812.

Los bloques de inclusión así obtenidos se han cortado con el ultramicrotomo Reichert OM-U2, y los cortes se han contrastado con una doble tinción de acetato de uranilo en metanol y citrato de plomo. Estas preparaciones se han estudiado empleando microscopio Philips EM-200.

#### MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO (S.E.M.)

En el Microscopio Optico (M.O.) y en el Microscopio - Electrónico de Transmisión (M.E.T.) la fuente de luz ha de pasar a través del objeto a observar en el S.E.M., por el contrario, - los electrones que se recogen son los electrones secundarios captados de la superficie de la muestra y utilizados para formar una imagen.

La sistemática seguida fué la siguiente:

1°).- Fijación durante 1 hora del tejido en Glutaraldehído al 1,5 % preparado en tampón de cacodilato de Sodio 0,5 M. (pH. de 7,2 a 7,4).

2°).- Deshidratación en soluciones gradativas de Acetona durante 10 minutos en cada una (30 %, 50 %, 70 %, 85 %, 95 %, 100 %).

3°).- Secado al punto crítico.

4°).- Metalización con Oro/Paladio en un evaporizador de vacío.

5°).- Estudio de la muestra en un Stereoscam Cambridge 600.

20

**ICONOGRAFIA**  
=====



Fig.-1.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número uno.

Las células tienen una gran similitud con las que se encuentran en el endometrio normal. Los núcleos de contorno oval tienen cromatina ligeramente granular, más densa en la periferia del mismo. Los núcleos son prominentes y adosados a la membrana nuclear.

( x 4900 )





Fig.-2.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número dos.

Polo apical de dos células limitando una luz glandular; se observa - un cierto número de microvilli en sección transversal y longitudinal. El retículo endoplásmico rugoso es escaso y de distribución uniforme. En el centro de la figura dos flechas limitan un típico complejo desmosómico. La flecha fruesa muestra el nucleolo prominente en el núcleo de la célula anterior.

MV.- Microvilli ; M.- Mitochondrias ; RER.- Retículo endoplásmico rugoso.

( x 16000 )



Fig.-3.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número tres.

Célula tumoral rodeada de colágeno. El núcleo es de forma arriñonada, con heterocromatina de disposición periférica y un nucleolo grande y denso. Golgi bien diferenciado. El retículo endoplásmico rugoso presenta grandes dilataciones.

C.- Colágeno ; M.- Mitochondrias ; G.- Golgi ; RER.- Retículo endoplásmico rugoso ; No.- Nucleolo.  
( x 16100 )



Fig.-4.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número tres.

Célula de la figura anterior a mayor aumento. Las características de las células son evidentes. En el interior del núcleo una flecha señala una inclusión intranuclear. En la zona superior de la imagen una flecha - gruesa señala una posible partícula "Virus-like".

G.- Golgi ; RER.- Retículo endoplásmico rugoso ; M.- Mitochondrias.  
( x 26600 )



Fig.-5.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número tres.  
Detalle de la figura anterior a mayor aumento. La flecha señala la -  
supuesta partícula "virus-like".  
( x 78400 )



Fig.-6.- Adenocarcinoma de endometrio.- Caso número cuatro.  
Núcleo tumoral, redondeado, con una gran masa de heterocromatina. La  
membrana nuclear está dilatada. La flecha señala una gran dilatación  
de la membrana nuclear.  
( x 59500 )



Fig.-7.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número cuatro.

Pequeña porción citoplásmica, apreciándose en su centro un cuerpo - multivesicular. Las mitocondrias están alteradas y frecuentemente - el contenido de su matriz es muy denso.

V.- Vesículas ; M.- Mitocondrias ; V.- Cuerpo multivesicular.  
( x 26600 )

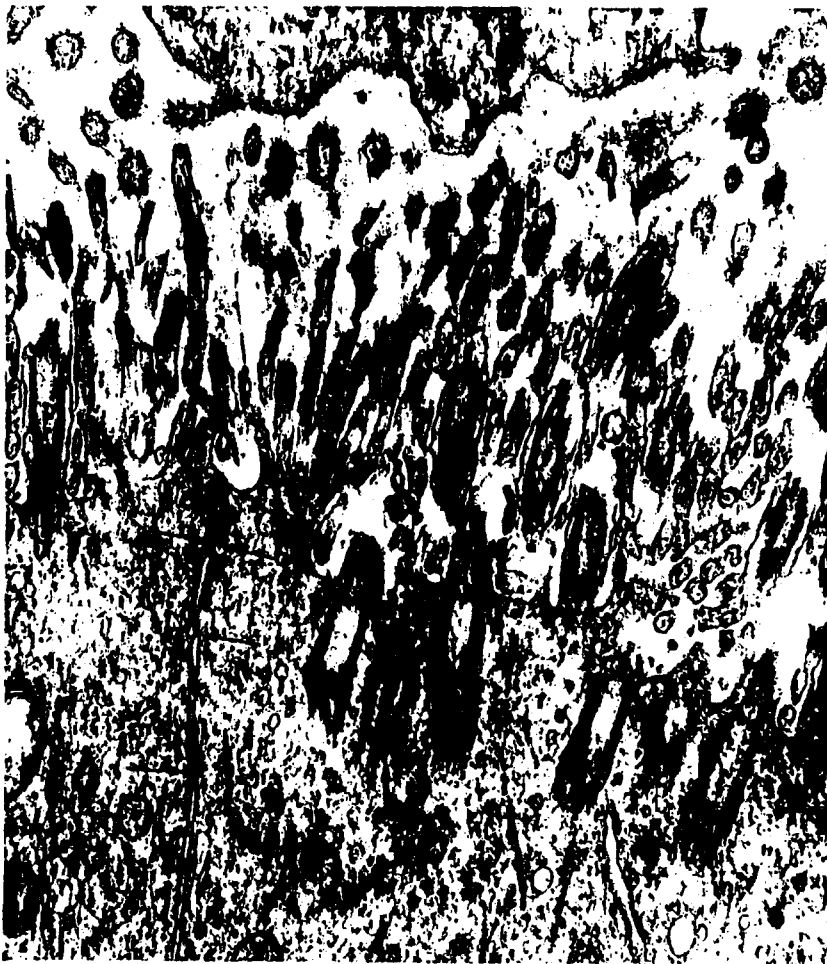


Fig.-8.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número cinco.  
Campo mostrando el polo apical celular con gran número de microvilli y cilios. Las flechas finas señalan el límite entre dos campos celulares, mostrando la estructura de los cuerpos de unión (Desmosomas). La flecha gruesa señala el cuerpo radicular de un cilio.  
( x 29300 )

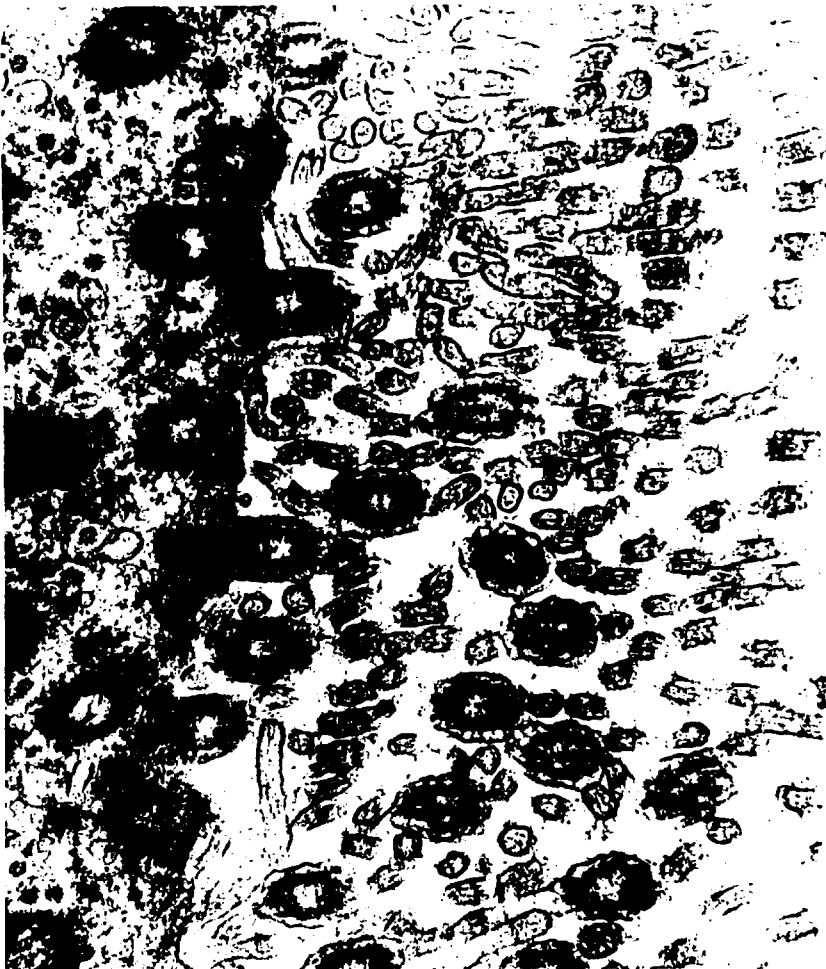


Fig.-9.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número cinco.  
Otro campo del mismo caso anterior, mostrando "microvilli" y cilios -  
cortados de través.  
( x 45500 )





Fig.-10.- Adenoma de endometrio.-  
 Porción celular que muestra una zona del núcleo con excasa cromatina  
 y citoplasma bien estructurado.  
 N.- Núcleo ; M.- Mitochondria ; Flechas.- Retículo endoplásmico rugo-  
 so.  
 ( x 22800 )



Fig.-11.- Adenoma de endometrio.-  
Detalle citoplásmico con dilataciones saculares del retículo endoplásmico libre y microtúbulos.  
MT.- Microtúbulos ; Flechas.- Retículo endoplásmico liso.  
( x 88200 )



Fig.-12.- Adenoma de endometrio.  
Célula con citoplasma bien estructurado. Núcleo con sueves invagina  
ciones.  
Flechas.- Linfocitos.  
( x 17400 )



Fig.-13.- Adenoma de endometrio.  
Linfocito adyacente a una superficie glandular.  
Flecha.-Linfocito.  
( x 17400 )



Fig.-14.- Adenoma de endometrio.  
Célula en la superficie de una luz glandular mostrando un nucleolo -  
en cestillo y una inclusión nuclear.  
No.- Nucleolo ; Flecha.- Inclusión nuclear.  
( x 8400 )

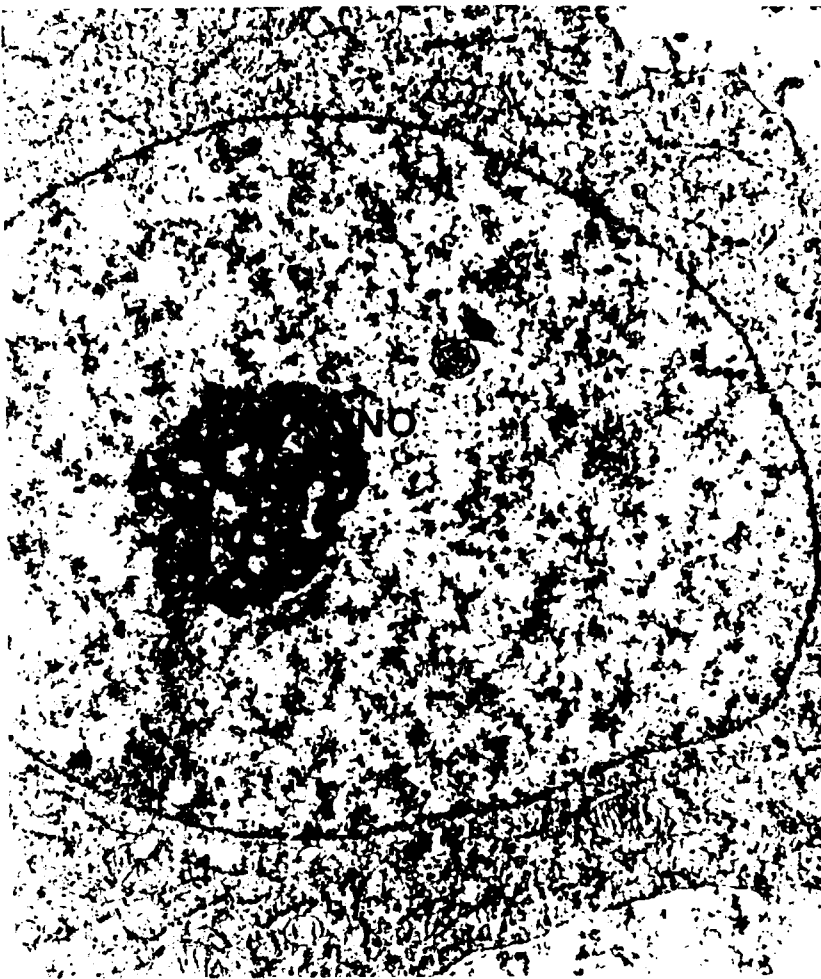


Fig.-15.- Adenoma de endometrio.  
Detalle del campo anterior.  
No. Nucleolo ; Flecha.- Inclusión nuclear  
( x 10800 )

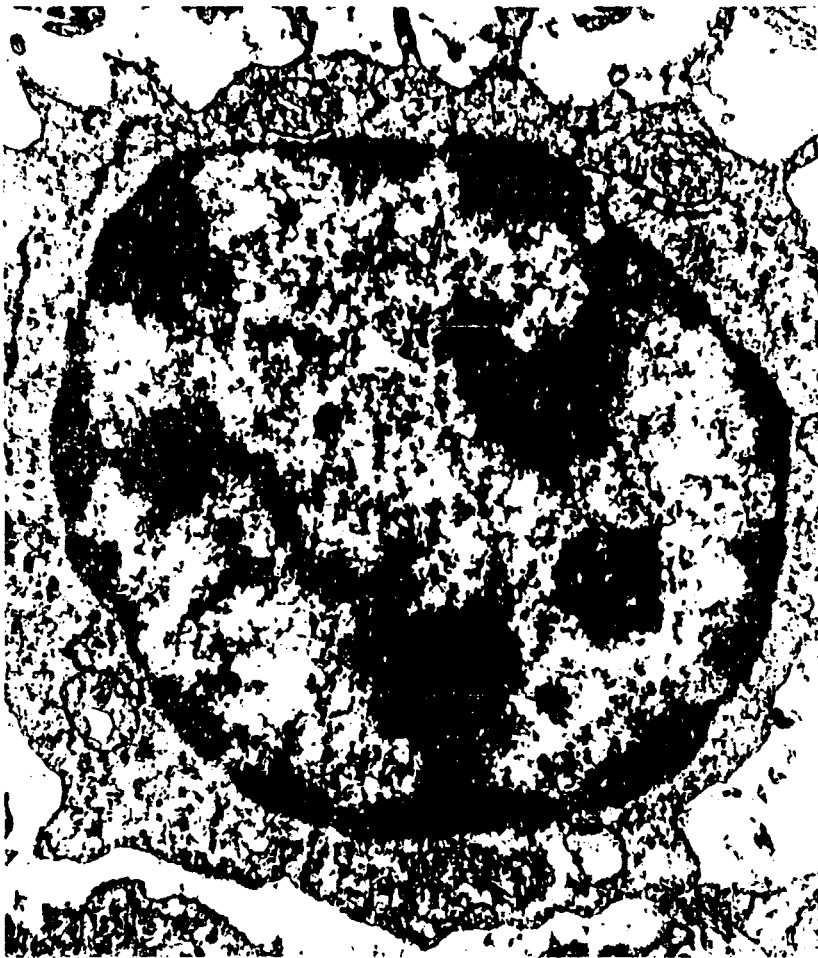


Fig.-16.- Adenoma de endometrio.  
Linfocito  
( x 22800 )



Fig.-17.- Adenoma de endometrio.

Campo celular en el que a las células vitales, zona inferior de la -  
fotografía, se observa una célula en citolisis en la zona superior.  
( x 4200 )





Fig.-18.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número seis.  
Campo de células tumorales con núcleos de diverso tamaño, uno de  
ellos con nucleolo en cestillo.  
Flecha.- Nucleolo en cestillo.  
( x 10800 )



Fig.-19.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número seis.-  
Núcleos tumorales.  
( x 10800 )



Fig.-20.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número siete.  
Destaca la anisonucleosis de los núcleos tumorales, con abundante -  
heterocromatina. En la luz glandular se observan abundantes "Microvi-  
lli" y ciclos cortados transversalmente.  
Flecha.- Cilios cortados transversalmente.  
( x 8400 )



Fig.-21.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número siete.  
Detalle del campo anterior.  
N.-Núcleo ; MV.- Microvilli ; Flecha.- Cilios en corte transversal  
( x 10800 )

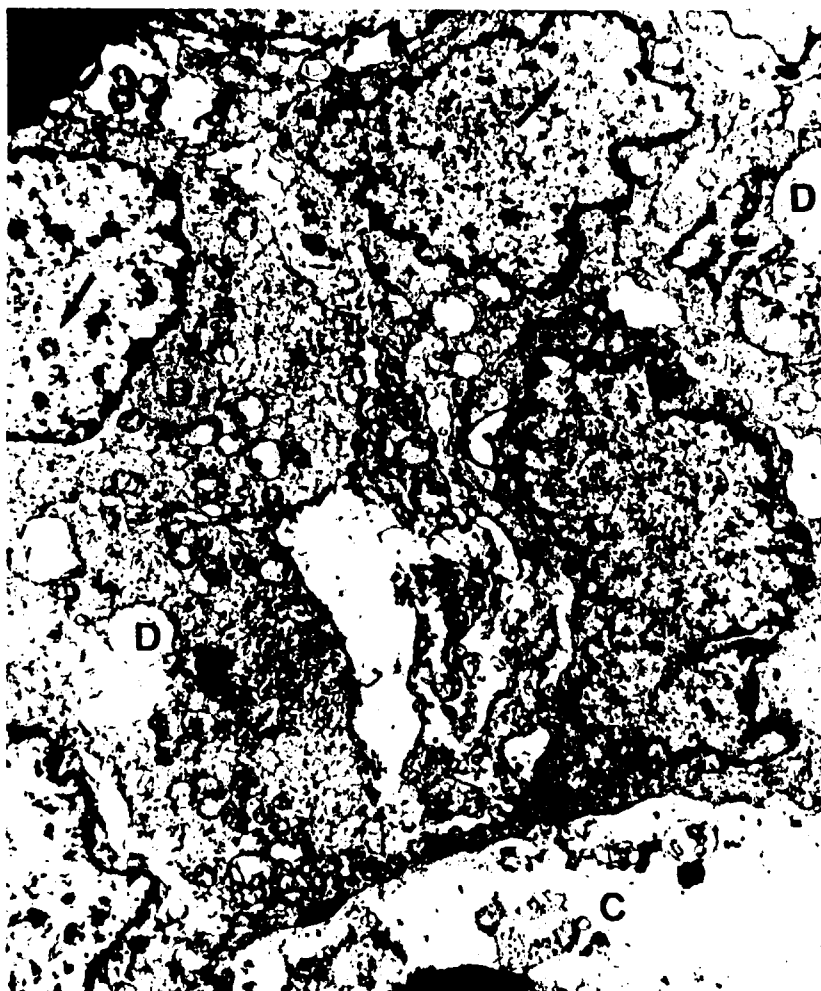


Fig.-22.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número siete.  
Núcleos tumorales con inclusiones nucleares. Se observan Droplets en los citoplasmas.  
Flechas.- Inclusiones nucleares ; D.- Droplets; C.- Capilar.  
( x 7000 )

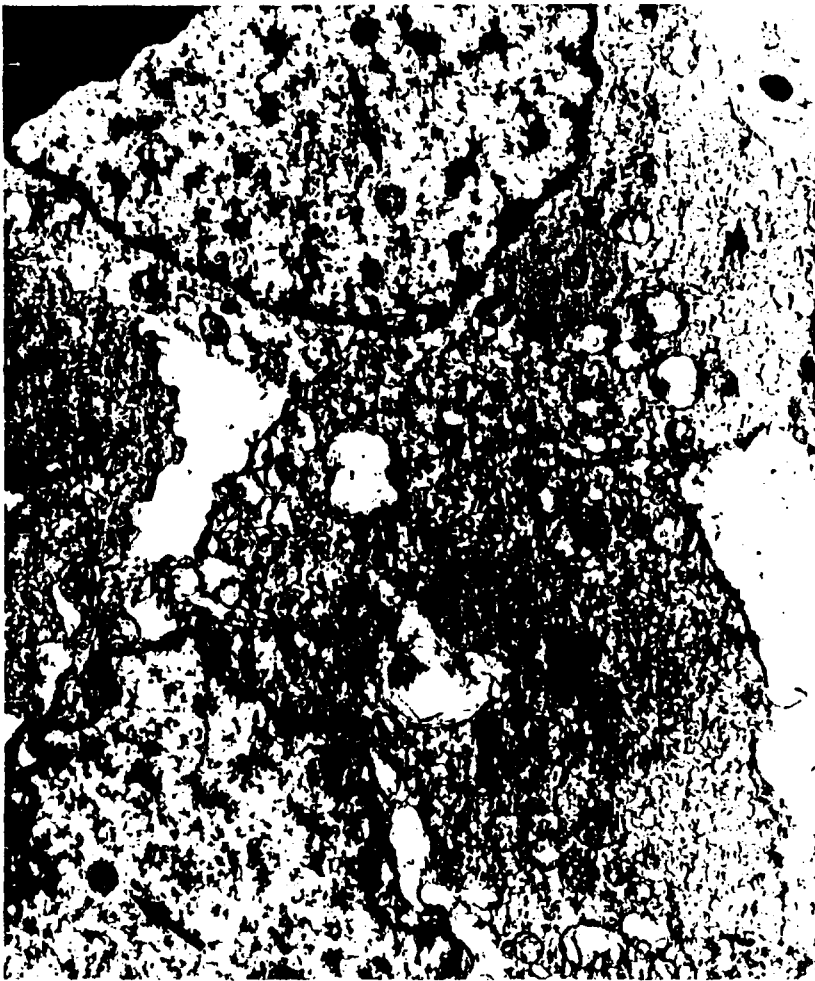


Fig.-23.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número siete.  
Detalle del campo anterior.  
Flechas.-Inclusiones nucleares; D.-Droplets.  
( x 10800 )



Fig.-24.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número siete.  
Se observan núcleos con abundante hetero y eucromatina. Se observa -  
una inclusión y abundantes Mitochondrias.  
M.-Mitochondrias ; Flechas.-Inclusión nuclear.  
( x 17400)



Fig.-25.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número ocho.  
Morfología celular similar a la del caso anteriormente descrito  
( x 6000 )



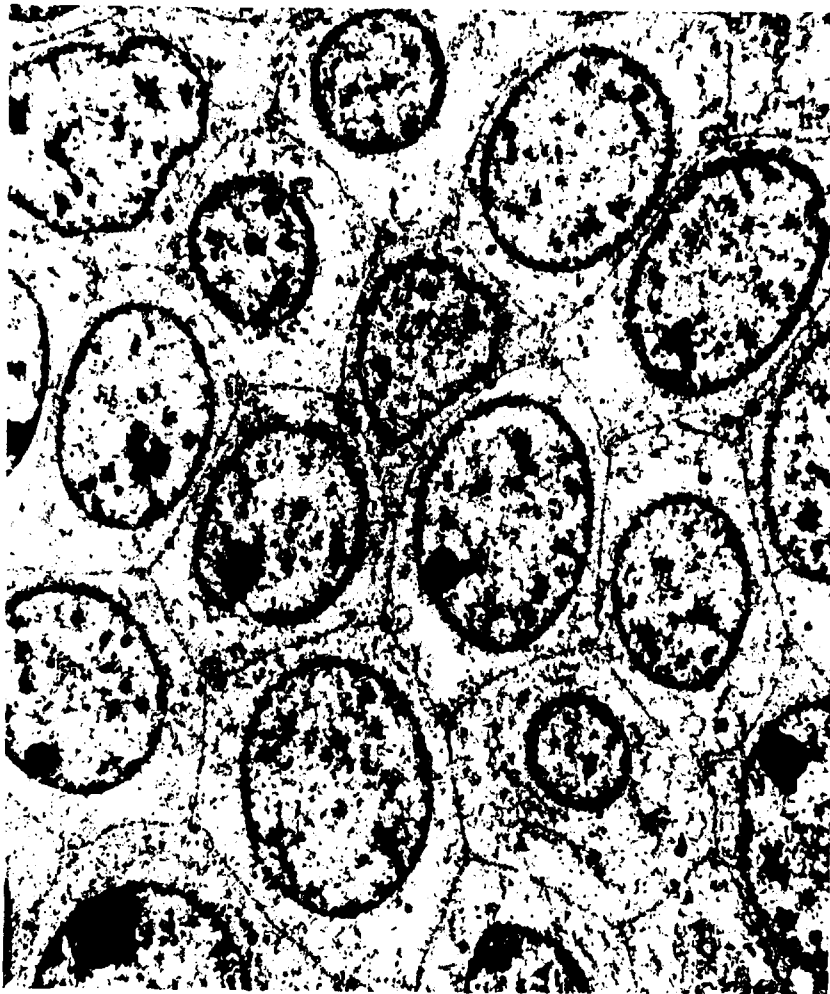


Fig.-26.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número nueve.  
Campo celular a pequeño aumento en el que es de destacar la uniformi  
dad celular.  
( x 5600 )



Fig.-27.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número nueve.  
Detalle del campo a mayor aumento. Núcleos con escasa eucromatina y  
de contorno regular. Citoplasma con escasas organelas.  
( x 13800 )



Fig.-28.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número nueve.  
Se observa en este campo celular la luz glandular. Núcleos celulares  
polimorfos. En el polo apical se observa un aparato microvellosita-  
rio poco desarrollado.  
( x 5600 )



Fig.-29.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número nueve.  
Células tumorales adyacentes a la basal. Destaca el polimorfismo nuclear así como citoplasmas ricos en organelas.  
( x 10800 )



Fig.-30.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número diez.  
Campo celular en el que se observan células ricas en organelos, con  
gran cantidad de eucromatina.  
N.-Núcleos ; No.-Nucleolo ; G.-Luz glandular.  
( x 4200 )



Fig.-31.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número diez.  
Núcleo en el que destaca una inclusión nuclear con estructura laminar  
(Flecha).  
( x 8400 )

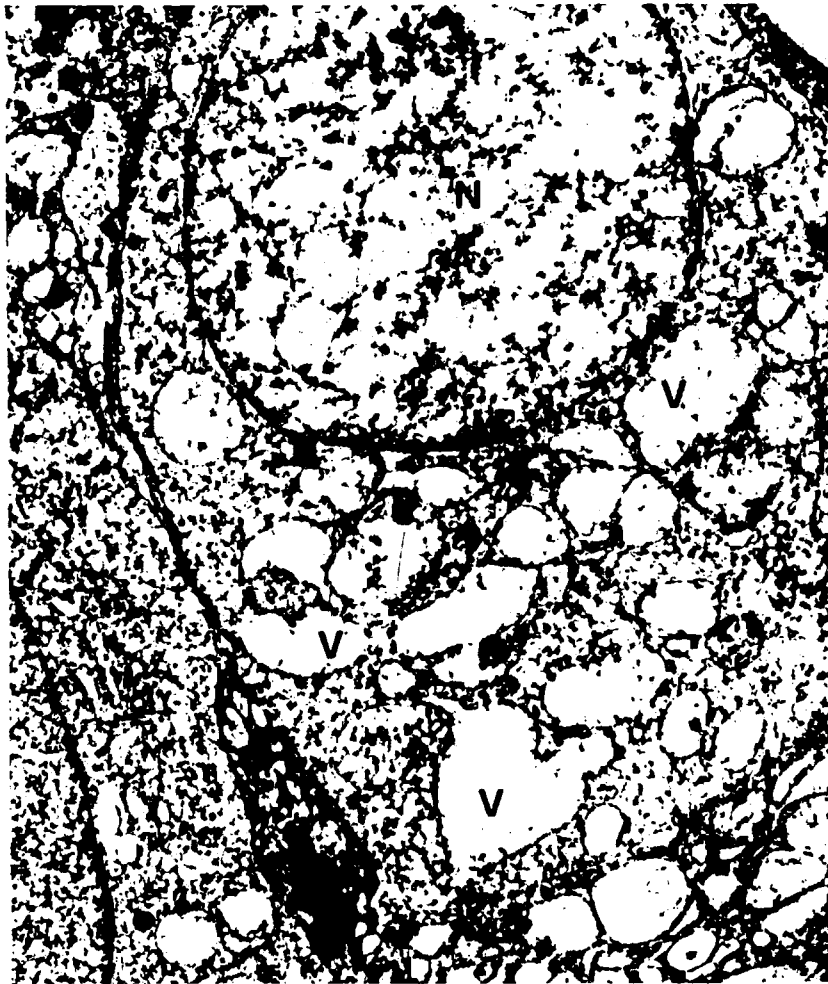


Fig.-32.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número once.  
Núcleo pobre en cromatina. Citoplasma intensamente vacuolado.  
N.- Núcleo ; V.-Vacuolas.  
( x 8400 )



Fig.-33.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número once.  
Campo celular en el que destaca el polimorfismo celular y la anisonucleosis.  
( x 6485 )



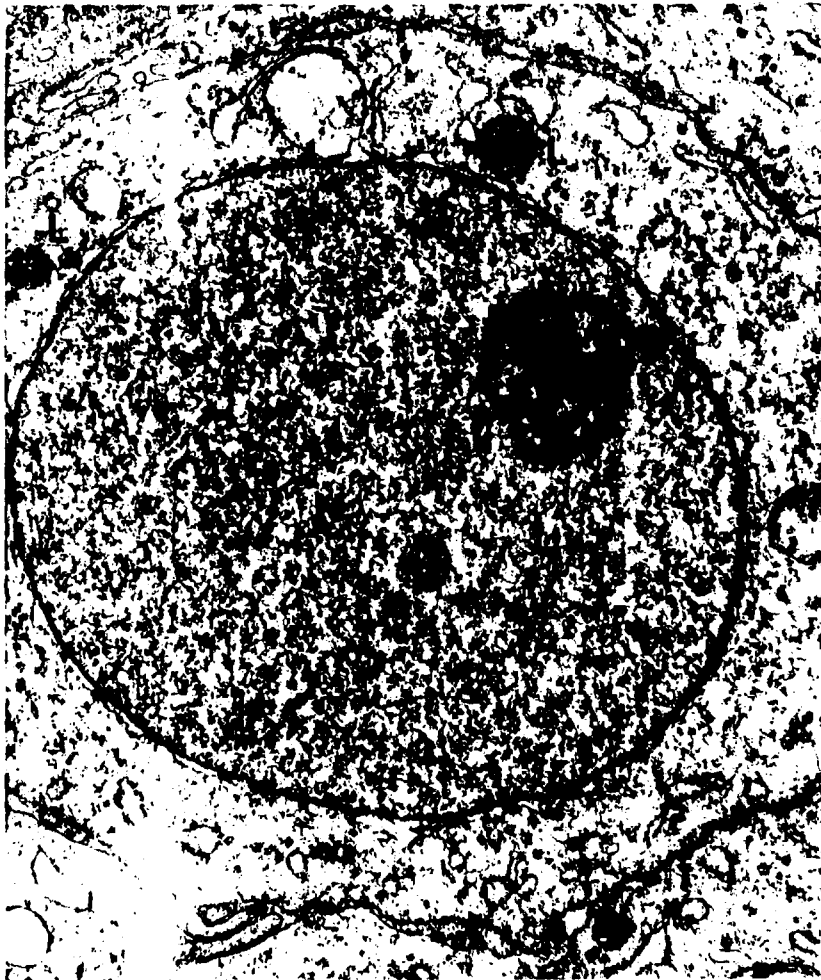


Fig.-34.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número once.  
Célula con un núcleo de gran tamaño muy rico en eucromatina.  
N.- Núcleo ; L.-Lisosomas.  
( x 18300 )



Fig.-35.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número once.  
Gran polimorfismo celular en el que destacamos una luz glandular  
G.- Luz glandular  
( x 5200 )

BIBLIOTECA



Fig.-36.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número once.  
Detalle del campo anterior a mayor aumento. Destacamos un núcleo ce-  
lular con dos nucleolos.  
N.-Núcleo ; Flechas.-Nucleolos ; G.-Luz glandular.  
( x 8400 )

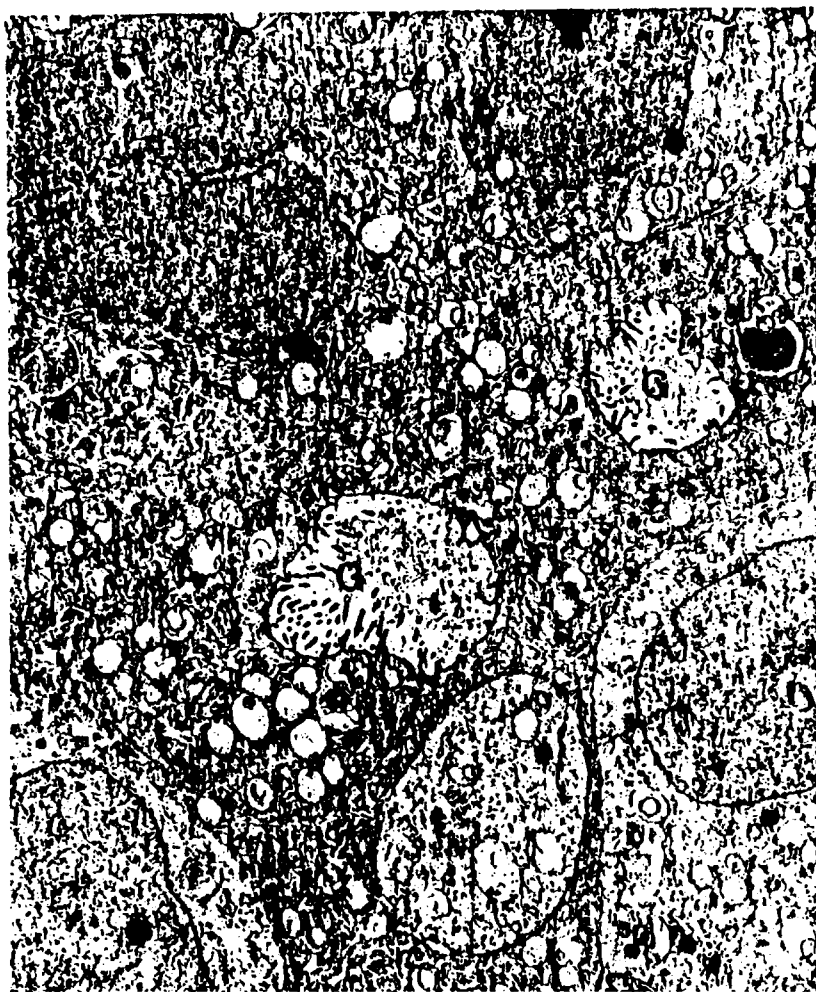


Fig.-37.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número once.  
Campo celular en el que destacamos núcleos monstruosos. En el centro  
dos lucas glandulares incipientes.  
G.- Luces glandulares.  
( x 5200 )



Fig.-38.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número once.  
Detalle del campo anterior a mayor aumento.  
G.-Luces glandulares.  
( x 8400 )



Fig.-39.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número once.  
Polo apical de una célula en el que se manifiesta de forma muy demostrativa el mecanismo de formación de los "Microvilli".  
Flecha.- Microvilli.  
( x 64800 )



Fig.-40.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número once.  
Polo apical celular con "Microvilli".  
( x 64800 )



Fig.-41.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número doce.  
Luz glandular con citoplasmas adyacentes muy ricos en desmosomas.  
G.-Luz glandular ; Flecha.-Desmosoma.  
( x 14560 )



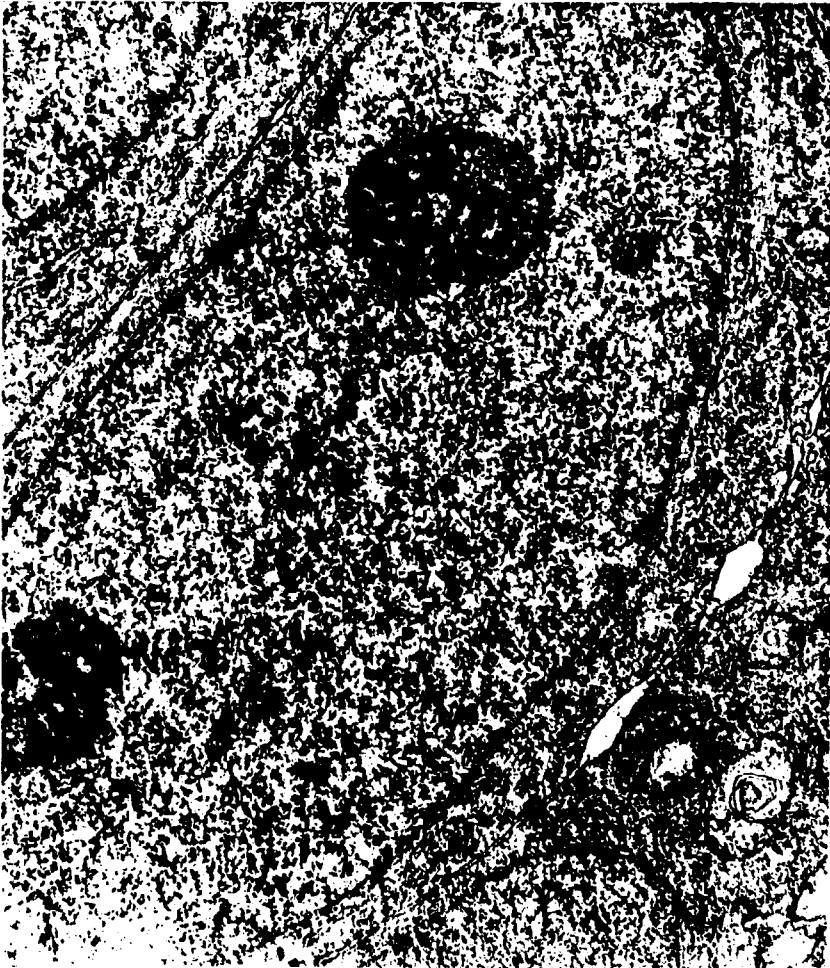


Fig.-42.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número doce.  
Gran núcleo con dos nucleolos.  
No.-Nucleolo.  
( x 14100 )



Fig.-43.- Cultivo del adenocarcinoma de endometrio del número doce.  
 Imagen ultraestructural de una célula obtenida de un cultivo de adenocarcinoma de endometrio. La célula presenta un aspecto fusiforme característico. El núcleo tiene una cromatina finamente granular con nucleolo prominente de gran tamaño. En el citoplasma destaca la presencia de "Droplets".  
 No.-Nucleolo ; D.-Droplets.  
 ( x 12600 )



Fig.-44.- Cultivo del adenocarcinoma de endometrio del número doce.  
Otro campo del mismo cultivo. La imagen muestra células de similares  
características a las descritas en la figura anterior. Lisosomas fre  
cuentes (Flecha). Se caracteriza un cuerpo mieliniforme.  
CM.-Cuerpo mieliniforme.  
( x 20300 )



Fig.-45.- Cultivo del adenocarcinoma de endometrio del número doce.  
Imagen en reloj de arena del núcleo de una célula cultivada.  
D.-Droplets.  
( x 59500 )



Fig.-46.- Cultivo del adenocarcinoma de endometrio del número doce.  
Porción de una célula cultivada en la que las flechas finas señalan dilataciones de la membrana nuclear. La flecha gruesa señala una inclusión intranuclear.  
F.-Filamentos.  
( x 59500 )



Fig.-47.- Cultivo del adenocarcinoma de endometrio del número doce.  
Imagen de la misma célula de la figura anterior mostrando la inclusión nuclear y en la parte inferior de la figura una invaginación nuclear.  
Flechas finas.-Dilataciones membrana nuclear. F.-Filamentos.  
( x 59500 )

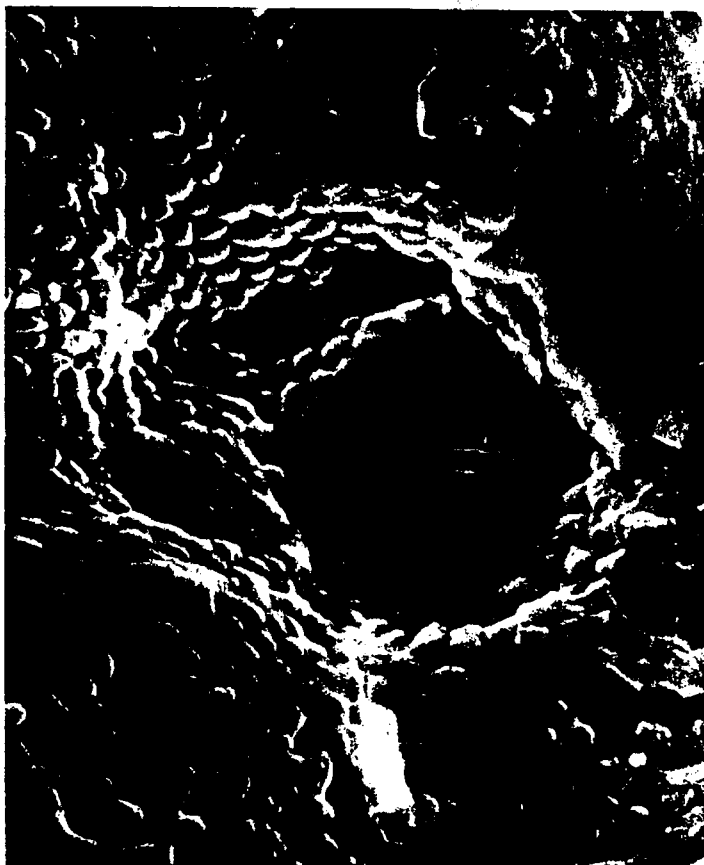


Fig.-48.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número uno de S.E.M.  
Imagen de microscopía electrónica de barrido en la que se observa la perspectiva de una luz glandular en la que existe todavía zonas de - la glándula con su estructura característica y otras zonas en la que se manifiesta su cambio hacia la metaplasia.  
( x 1000 )



Fig.-49.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número dos de S.E.M.  
Imagen en la que observamos dos orificios glandulares. En el fondo de  
las glándulas se conserva la estructura de epitelio glandular, presen  
tando en otras (Flechas) zonas de evolución a la metaplasia.  
( x 500 )



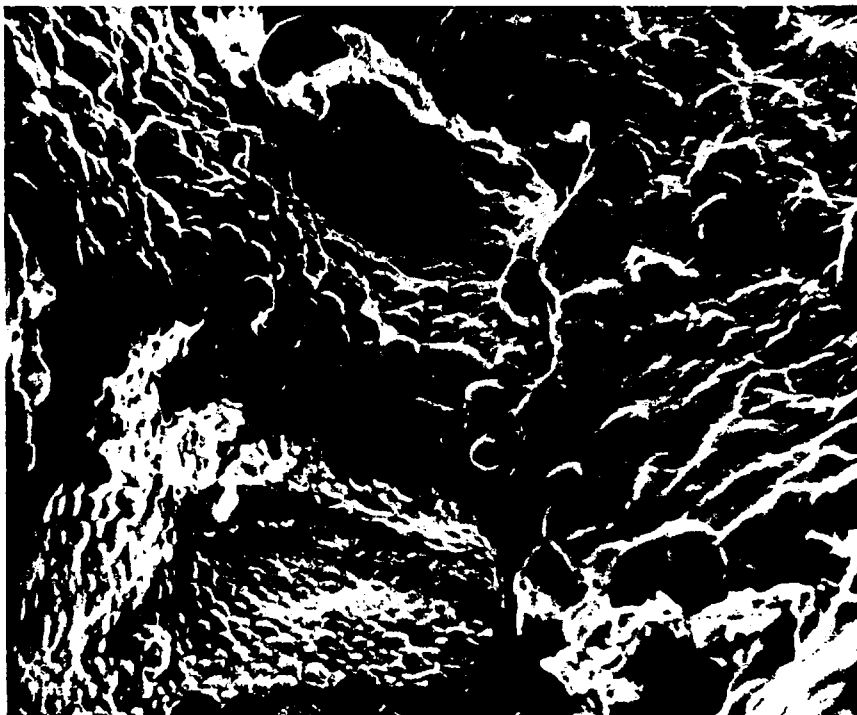


Fig.-50.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número dos de S.E.M.  
Orificios glandulares en los que se manifiestan más ostensiblemente  
los fenómenos de metaplasia a los que nos referíamos en el caso an-  
terior.  
( x 1000 )

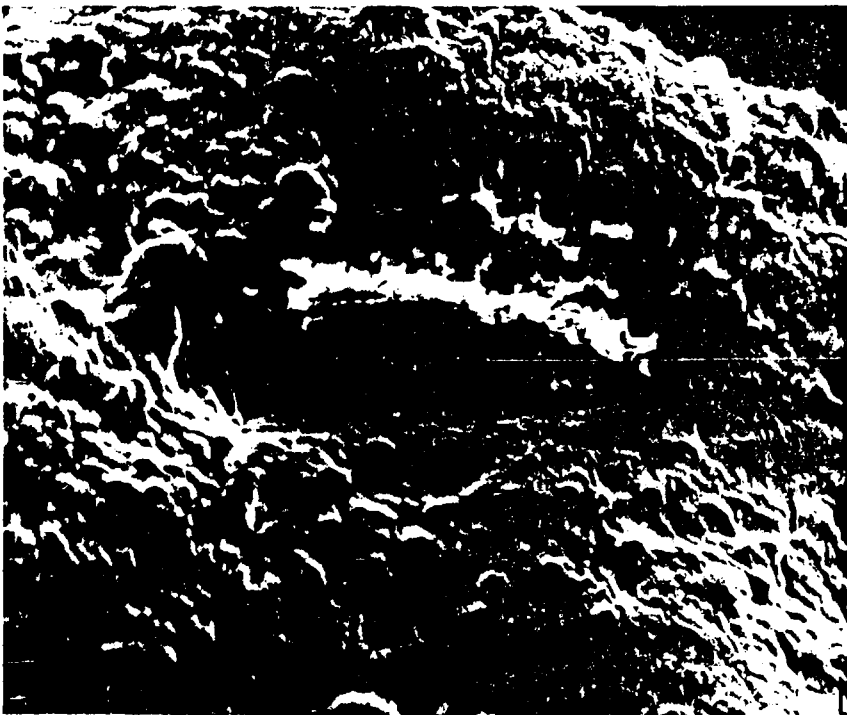


Fig.-51.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número dos de S.E.M.  
Detalle de la imagen anterior.  
( x 100 )

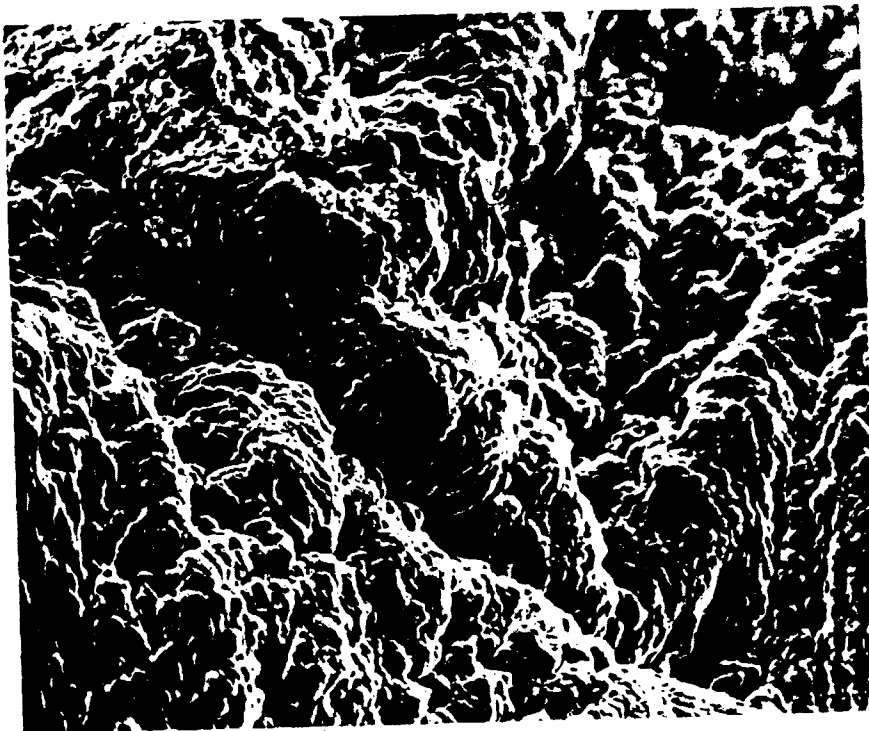


Fig.-52.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número tres de S.E.M.  
Se trata de una imagen de un adenocarcinoma papilar del endometrio -  
en el que se manifiesta una intensa acantosis.  
( x 500 )



Fig.-53.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número tres de S.E.M.  
Evidente transformación hacia la acantosis en la superficie epite-  
lial, conservando estructura de epitelio glandular en el interior  
de las glándulas.  
( x 500 )



Fig.-54.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número tres de S.E.M.  
Luz glandular en la que se encuentra todavía estructura de epitelio  
cilíndrico, en ostensible contraste con la intensa acantosis que se  
aprecia en la superficie.  
Flecha.- Escama córnea desprendiéndose.  
( x 1000 )



Fig.-55.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número cuatro de S.E.M.  
Tumor con cierto grado de diferenciación en el que destacamos fenómeno anormal de ciliogénesis. (Flechas).



Fig.-56.- Adenocarcinoma de endometrio. Caso número cinco de S.E.M.  
Este caso se desarrolla a partir de una hiperplasia glandular quística del endometrio. Se señala una típica formación capilar de cavidades subsecuentes a procesos secundarios (Flechas).  
P.-Papila.  
( x 2000 )

RESULTADOS  
=====



En todos los casos estudiados se había realizado una -  
clasificación histológica previa del tipo de tumor, exponiendo de  
forma detallada las características histológicas de cada uno (gra-  
do de maduración, etc.).

El estudio por microscopía electrónica de transmisión, -  
confirmó en todos los casos las observaciones hechas por la mi- -  
croscopía óptica, aportando en algún caso nuevos datos estructura  
les.

La ultraestructura de cuatro de los casos estudiados, -  
respondía a la descripción que sigue:

Las células se disponen configurando glándulas, en unos  
casos esta disposición glandular queda bien definida, recordando  
mucho a las que constituyen el endometrio normal. En otros casos,  
esta disposición era difícilmente reconocible.

Las células tumorales son de gran tamaño. Los núcleos -  
tienen una forma redondeada u oval, con un dominio de la eurocro-  
matina sobre la heterocromatina disponiéndose esta última adosada  
a la membrana nuclear en la mayoría de los casos.

Los nucleolos por lo general son densos, prominentes y  
de gran tamaño. En algún caso hemos observado nucleolos en cesti-  
llo. Si bien con escasa frecuencia. Los nucleolos se disponen por  
lo general adosados a la membrana nuclear.

Con cierta frecuencia hemos encontrado inclusiones intranucleares que no presentan estructura definida y de cuya presencia es muy aventurado sacar conclusiones. Algunos autores las señalan como características de las células tumorales y, si bien, parecen ser más frecuentes en éstas, nosotros las hemos encontrado también en células de tejidos normales.

En el caso en que las estructuras glandulares estaban mal definidas, las características celulares se mostraban también modificadas. Las células eran irregulares, con núcleos presentando invaginaciones de la membrana nuclear e incremento de la cromatina a expensas de la heterocromatina. En estos casos las mitocondrias estaban muy alteradas, con la matriz frecuentemente densa y el retículo endoplásmico rugoso presentando grandes dilataciones. El Golgi, cuando estaba presente, era poco diferenciado. Por el contrario los casos más maduros (casos 1 y 5) la estructuración citoplásmica era muy similar a la del endometrio normal, con desmosomas abundantes y microvilles en su polo apical.

En el caso número 3 se señala la presencia de una partícula "Virus like" y que nosotros caracterizamos como cuerpos multivesiculares sin demasiada significación.

Las imágenes de las células en el caso número cinco destacamos los complejos ciliares tan evidentes los microvilles en la luz glandular, etc. lo que recuerda mucho al endometrio normal, cosa lógica teniendo en cuenta que se trataba de un caso maduro, -

muy diferenciado, en adenocarcinoma de endometrio.

En el caso número 7 destacan, junto a la presencia de - un aparato ciliar muy desarrollado, la anisonucleosis de los núcleos tumorales, la gran riqueza de mitocondrias, la presencia de Droplets y la presencia frecuente de inclusiones nucleares.

Como es lógico las imágenes del adenoma contrastan con las de Adenocarcinoma y responde la morfología de células endometriales normales. En el caso estudiado por nosotros se observan - células vitales con células en citolisis. La presencia de linfocitos responde a la circunstancia de que ocho días antes del estudio ultraestructural del tejido se había realizado un microlegado diagnóstico.

La observación de las células en cultivo, no muestran - la misma estructura que las células del tumor original, ofreciéndose a la observación como células fusiformes, dato este muy característico de las células en cultivo. Los núcleos son ovales ó alargados, con cromatina uniformemente distribuída. Los nucleolos, muy evidentes, muestran una estructura atípica y muy compacta. En su citoplasma se observa una variedad de inclusiones asmiófilas - generalmente homogéneas; limitadas por una membrana y que parecen corresponder a lisosomas.

Pueden observarse además en el estudio de los cultivos pequeños Golgi, ribosomas, polisomas y cisternas de retículo endo.

plásmico rugoso, son frecuentes las inclusiones de compleja apariencia, constituidas a veces en estructuras multilaminadas y que corresponden a cuerpos mieliniformes.

La Microscopía Electrónica de Barrido al permitir el estudio de grandes superficies de tumor ofrece una nueva perspectiva para el estudio tumoral, así como un conocimiento más profundo de su biología. En los casos estudiados por nosotros destaca la tendencia a la Metaplasia hacia epitelio plano, conservándose la estructura celular en las zonas periglandulares. En el tercer caso es de destacar la intensa acantosis.

CONCLUSIONES  
=====

En modo alguno la microscopía electrónica de transmisión puede considerarse como un medio de diagnóstico de utilidad clínica inmediata, ya que el estudio histopatológico del tumor realizado por expertos ofrece todas las garantías diagnósticas. Ahora bien pensamos que la microscopía electrónica de transmisión, puede ser útil en la caracterización de las hiperplasias atípicas o en aquellos casos que pueden considerarse como estados "border line", previo estudio histológico de una sección gruesa de la inclusión realizada por microscopía electrónica, con objeto de controlar exactamente la zona de estudio.

La observación de partículas "virus-like" podrían tener interés como aspecto a investigar en algunos casos, no en el estudiado por nosotros, ya que se trata de una partícula única, y por tanto carece de valor.

Una observación que interesa señalar es la frecuente presencia de inclusiones nucleares de carácter inespecífico y que algunos autores consideran específicas de las células tumorales malignas. En nuestra experiencia esto no es así, y demostramos en el presente estudio la presencia de estas inclusiones en el caso de adenoma endometrial.

Las interesantes posibilidades de los cultivos celulares quedan muy limitadas en la práctica por la dificultad de lograr un crecimiento adecuado de dichos cultivos, así como la gran facilidad de contaminación que presenta.

En orden al aumento y poder resolutivo del S.E.M., tiene unos valores intermedios entre los de la microscopía óptica y la microscopía electrónica de transmisión. Las propiedades que verdaderamente caracterizan al microscopio electrónico de barrido son la gran profundidad de campo que permite, unas trescientas veces mayor que el microscopio óptico a igualdad de aumento, así como el gran tamaño de las muestras que pueden observarse.

Esta posibilidad del estudio de la superficie celular - lo consideramos del mayor interés, tanto desde el punto de vista investigador como clínico, pues es sabido la gran precocidad con que la transformación celular en sentido tumoral se manifiesta en las modificaciones de la membrana celular.

**B I B L I O G R A F I A**  
=====



- 1.- FLEMING, S. TWEEDDALE, D.N. RODDICK. "Ciliated endometrial cells" Amer.J. Gynec.186-191.102 1968.
- 2.- CAVAZOS, F. GREEN, JA. HALL, OC y LUCAS. "Ultraestructure of the Human endometrial glandular cell during the menstrual cycle" Amer. J. Obst. y Gynec. 99,833-854 (1967).
- 3.- WYNN, RM y WOOLWY, RS. "Ultraestructural cyclic changes in the human endometrium" II Normal postovulatory. Phas. Fertil and Steril.18,721-738. (1968).
- 4.-SCHUELLER, S. "Ultraestructure of ciliated cells in the human endometrium" Obst. & Gynec 41,182-194 (1973).
- 5.- COLVILLE, EA. "Ultraestructure of the human endometrium" J. - Obst. & Gynec. Brit Comn.75,342-350 (1968).
- 6.- KOHORM E. RICE SI HEMPERLY, S. y GORDON M., "The relation of the structure of progestational steroids to nucleolar differentiation in human endometrium" J. Clin Endocr., 34, 257-264 (1972).
- 7.- HENZI, MR. SMITH RE. BOOST, G. y TYLER, ET. "Lysosomal concept of menstrual bleeding in human" J. Clin. Endocr.34,860-875 (1972).
- 8.- CAVAZOS, F. LUCAS, FV. "Cytoplasmic lysosomes and their associated structures in the normal human endometrium" Amer. J. Obst & Gynec 106.434-446 (1970).
- 9.- VILLA R. HERRERA, I. AGUILAR AL, SANCHEZ ALONSO F. y SANCHEZ GARRIDO F. "Ciclo menstrual artificial en la mujer castrada. - Estudio ultraestructural" Acta Gin. XXIV,767-777 (1973).
- 10.- NILSSON, O., KOTTMEIR, HL., y TILLINGER KG., "Some differences in the ultraestructural of normal and cancerous human uterine

epitelium" Acta.Obst. & Gyn. Scand 42,73-84 (1962)

- 11.- TRASHER, TV., and RICHART, RM. "An ultraestructural comparación of endometrial adenocarcinoma and normal endometrium" - Cáncer, 29, 1713-1723 (1972)
- 12.- SIRTORI, C. MORANO, E. "Cancer of the uterus, from gross - appearances to ultraestructures" Secon edition ch. C. Tomas Springfield, 1963
- 13.- SILVERVERG, SG., GIORGI, LS. "Clear-cell carcinoma of the en  
dometrium (Aclínical patológico and ultraestructural study)"  
Cancer, 31,1127-1140 (1973)
- 14.- RORAT, E. FERENCZY, A. And RICHART, RM. "The ultraestructure  
of clear cell adenocarcinoma of endometrium" Cancer 33, -  
880-887 (1974)
- 15.- ROTH,LM., "Clear cell adenocarcinoma of the female genital -  
tract" Cancer 33, 990-1001 (1974)
- 16.- AIKAWA, M., ALAN, BP. "Mixed (adenosquamous) carcinoma of the  
endometrium" Cancer, 31 385-397 (1973)
- 17.- KURAMOTO, H., TAMURA, S. and NOTAKE y. "Establischment of a  
cell line human endometrial adenocarcinoma in vitro" Amer.J.  
Obst. & Gynec 114,1012-1019
- 18.- SANDBORN, EB, "Cells And tissues by Light and electron mi-  
croscopy" Academic Press New-York and London (1976)
- 19.- TARANCON, I. PUERTA, A.J. CANETE, I y NOGALES, F. "Las metás-  
tasis ováricas en el adenocarcinoma de endometrio". Acta Gi-  
nec. XXVIII-5 Marzo-1976

- 19.- GONZALEZ-NAVARRO, G., SANCHEZ-GARRIDO, F. y HERRERA, I.- Estu  
(bis) dio ultraestructural del adenocarcinoma de endometrio. Acta  
Ginec. XXXI-I. Julio-1977
- 20.- ZOMEÑO, M. y LECONA, M. "Sarcoma del estroma endometrial" Ac  
ta Ginec XXXI-1. Diciembre 1977
- 21.- BOTELLA, J. ; VATICON, M.D. ; TRESGUERRAS, J.A.F. ; SANCHEZ-  
GARRIDO, F. y TEJERO, A. "Sobre la producción de estradiol y  
de testosterona en el ovario de mujeres con adenocarcinoma -  
de endometrio". Acta Ginec XXXIII-6 Octubre 1978
- 22.- DE ARCOS, M.- " Nuevo planteamiento en la lucha contra los -  
cánceres del aparato genital femenino ante el incremento de  
la frecuencia del cáncer de endometrio". Acta Ginec.XXXIII-  
10. Diciembre 1978
- 23.- DE ARCOS, M.- "La citología en el diagnóstico del adenocarci  
noma de endometrio.- Acta Ginec XXXV-4 Septiembre 1979
- 24.- GARCIA HERNANDEZ, A ; GARCIA IGLESIAS, A ; GARCIA SANCHEZ, -  
M.E ; ZAPATERO, A ; GARCIA SANCHEZ, A, y LANCHARES, J.L.- Ca  
racteres citológicos del adenocarcinoma de endometrio.- Acta  
Ginec.-XXXVIII-1. Enero 1981
- 25.- BERTINI, J.- Los sarcomas del útero. Acta Ginec.XXXVIII-6. -  
Junio-Julio 1981
- 26.- HORNIA, M. SALOHEIMO, A.- Clear cell adenocarcinoma of the fe  
male genital trac.- Acta Obstet Ginec. Scand.-49: 259-263, -  
1970
- 27.- NOVAK, E. VOODRAFF, J.D. y NOVAK, E.R. - Amer S. Obstet Gynec  
68 : 1222-1954
- 28.- TEILUM, G.-Acta Path Microbiol. Scandinav.-34 : 431- 1954

- 29.- SCULLY, R.E. y BARLOW, S.F. Cáncer 20 : 1405 - 1967
- 30.- MOE.N. -Short-term progestogen treatment of endometrial carcinoma. Acta Obstet. Gynec Scand.51:55-62 1972
- 31.- BONTE,J. LASSANCE, M. DROCHMANS, A.I. de, P.- Treatmen of adenocarcinomas of the uterus with medroxyprogesterone. In Fifth Worl Congress of Gynecology and Obstetrics (ed.C.Wood an - W.A.W. Walters).p. 680. Butterwarths. Sydney-1967
- 32.- MARTINEZ JAVIER, S. DIONISI, H. SARRIA, J.A-Progestogen associated with surgey in the treatment of endometrial carcinoma. In Fifth World Congress of Gynaecology and obstetrics (ed.C. Woo and W.A.W. Waeters) p.688 Butterworths-Sydney-1967
- 33.- VARGA, A, HENRIKSEN, E. Clinical and histopathologic evaluation of effect of 17 alpha-hidrosyprogesterone caproate on - endometrial. Cancer Obst.Gynec. 18.658-1961
- 34.- Varga, A. HENRIKSEN, E. Histological observation on the affed of17-alpha-hidroxyprogesterone-17-caproate on endometrial carcinoma. Obstet Gynec. 26,656-1965
- 35.- COLLIN, J.A. JEWKES, D.M. Progesterone metabolism in adenocarcinoma of the endometrium. Amer.J. Obstet.Gynecol. Nov.15 - 779-784. 1974
- 36.- LUCAS, W.E. ; YEN S.- A study of endocrine and metabolic variations in postmenopausal womenwith endometrial carcinoma. - Amer. J. Obstet.Gynecol. 134 ; 180-1979
- 37.- BENJAMIN, F. CASPER, D.J ; SIHERMAN, L. KALODNY, H.D.-Growth-hormone secretion in patients with endometrial carcinoma.-N. Engl, J. Med 281: 1448-1969
- 38.- BENJAMIN,F. Growth hormone response to insulin hypoglycemia

- in endometrial carcinoma. Obstet. Gynecol. 43.257 - 1974
- 39.- BENJAMIN, F. DEUSCH, S.- Plasma levels of fractionated estrogens and pituitary hormones in endometrial cancer. Am. Obstet. Gynecol. 126 : 638 - 1976
- 40.- MAC DONALD, P.C. EDMAN, C.D. HEMSELL, D.L. PORTER J.C. SIITERI, P.K. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 130 ; 448 - 1978
- 41.- MAC DONALD P.C. GRODIN J.M. EDMAN C.D. VELLIOS F. SIITERI, P.K. Origin of estrogen in postmenopausal women with nonendocrine tumor of the ovary and endometrial hyperplasia. Obstet. Gynecol. 47.644- 1976
- 42.- SPELLACY, W.N. BUHI, W.C. Effect of estrogen treatment for one year on carbohydrate and lipid metabolism in women with normal and abnormal glucose tolerance test results. Am. Obstet. Gynecol. 131.87-1978.
- 43.- JELOVIEK, F.R. HENMOND, CH.B. WOODARD, B.H. DRAFFIN, R. LEE, K.E. ; CREASMAN, W.T. PARKER, R.T. Risk of exogenous estrogen therapy and endometrial cancer.- Am. Obstet. Gynecol. 137.85-1980
- 44.- DUNN, L.J. BRADBURY, R.D. -Endocrine factors in endometrial carcinoma. A preliminary report. Am. J. Obstet. Gynecol. 97:465-1967
- 45.- GRAY, L.A. CHRISTOPHERSON, W.M. HOOVER, R.N. -Estrogen and endometrial carcinoma. Am. Obstet. Gynecol. 49.385-1977
- 46.- ANTUNES, C.M. STOLLEY, P.D.; ROSENSHEIN N.B. -Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case-control study N. Engl. J. Med. 300:9-1979

- 47.- SMITH,D.C ; PRENTICE,R.; THOMPSON,D.J.- Association of esage  
nous estrogen and endometrial carcinoma. N. Engl. J. Med 293:  
1164-1.975.
- 48.- MAC DONALD, T.W; ANNEGERS,J.F; O'FALLON,W.M. -Exagenous es--  
trogen and endometrial carcinoma. Case-control and incidence  
study. A. J. Obstet Gynecol. 127:572-1.977.
- 49.- ZIEL,H.K. FINELE,W.O.- Increased risk of endometrial carcino  
ma among users of conjugated estrogens. N. Engl. J. Med. 293:  
1167-1.975.
- 50.- TAYLOR,O.R. COOPER,C.L. KURMAN R.J. GOEBELSMAN,V. MARKLAND,F.  
S.- Detection of estrogen Receptor in Breast and Endometrial  
carcinoma by the immunoperoxidase technique.-Cancer 47:2634.  
2640-1.981.
- 51.- CURPIDE,E. LIPPMAN,M. Steroid hormone receptors in breast --  
and endometrial carcinoma. Kalama Zoo. Michigan Upjhn 1.978.
- 52.- FOUNTAIN,K.S.; MALKASSAN G.D. Radioactive colloidal gold in  
the treatment of endometrial cancer. Cancer 47.:2430-2432 -  
1.981.
- 53.- GUSBERG,S.B. MILANO,C.M. - Detection of endometrial cancer--  
and its precursors. Cancer 47:11-3-1175-1.981.
- 54.- ANDERSON?D.G; CROSBY,J.E. ; GALINKIN,L.J; NEWTON,C.W. HAINES  
J.P. ; MILLER N.F. - The cytologic diagnosis of endometrial-  
adenocarcinoma Am. J. Obstet. Gynecoll 1.976; -125:376-382.
- 55.- ISAACS,J.H. WILHAITE,R.W. - Aspiration cytology of the endo-  
metrium. Am. J. Obstet. Gynecol. 1.974; 118:679-687.
- 56.- GARS JENSEN,J. \_ Vacuum curettage; outpatient curettage with-  
out anesthesia. Dan. Med. Bull. 1.970; 17:199.

- 57.- LUTZ, M.H. UNDERWOOD, P.B. KREUTNER, A. MITCHELL F.S.- Vacuum aspiration an efficient outpatient screening technic for endometrial disease. South. Med. J. 1.977; 70.393-395.
- 58.- BARBER, M. - Uterine cancer (Prevention) Cancer 47:1126-1132-1.981.
- 59.- GUSBERG, S.B. - Hormone-dependence of endometrial cancer.- - Obstet./ Gynecol. 1.967; 30-287.
- 60.- HERTIG, A.J; SOMMERS, S.C. - Genesis of endometrial carcinoma- I - Study of prior biopsies Cancer 1.949; 2 : 946.
- 61.- SMITH, D.C. PRENTICE, R. THOMPSON, D.J. ; HERMANN W.L. - Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. N. - Eng. J. Med. 1.975 293: 1.164.
- 62.- FERENCZY, A. y RICHART, R. - Female reproductive system: dynamics of scan transmission electron microscopy. John Wiley and Sons, Inc (1.974).
- 63.- HAFEZ, E. - Atlas of mamalian reproduction Georg Thieme Publishers Stuttgart (1.975).
- 64.- HAFEZ y COLS.- Acta Obst. Gynec. Scandinavica Supplement 4° - 1.975.

